



DEPARTAMENTUL PEDIATRIE, CLINICA NEUROPEDIATRIE,
USMF "NICOLAE TESTEMIȚANU", CHIȘINĂU, MOLDOVA

COMPLICAȚII NEUROLOGICE ALE INFECȚIEI COVID-19 LA COPII



Svetlana Hadjiu,
Dr. hab. Șt. med.,
profesor universitar
svetlana.hadjiu@usmf.md

10.12.2020

Chișinău - 2020

COVID-19

ORIGINAL ARTICLES

Systemic Complications of COVID-19

Ashraf, Obaid MD; Young, Meilin MD; Malik, Khalid J. MD; Cheema, Tariq MD [Author Information](#) 

Critical Care Nursing Quarterly: October/December 2020 - Volume 43 - Issue 4 - p 390-399

doi: 10.1097/CNQ.0000000000000324

FREE

 Metrics

- **La mijlocul lunii decembrie** 2019 – prima descriere SARS-CoV-2 la un pacient din or. Wuhan, China.
- În prezent, la nivel mondial lumea luptă împotriva pandemiei provocată de coronavirus (COVID-19), **de aproape 1 an**.
- De la începutul pandemiei a fost evidențiată o **prevalență** a complicațiilor neurologice la **36,4%** printre adulții spitalizați [1].
- Descoperirile curente sugerează implicarea mai multor **mecanisme** în apariția **problemelor neurologice precoce și tardive** la copii și la adulți cu SARS-CoV-2 [2].

[1. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol 2020;77:683

2. https://journals.lww.com/ccnq/Fulltext/2020/10000/Systemic_Complications_of_COVID_19.7.aspx.]

COVID-19 la copii

- **La copii** sunt raportate **mai puține** cazuri de boală, în comparație cu adulții. Multe din ele nu sunt diagnosticate datorită evoluției ușoare-medii și simptomelor obscure [1].
- Datele adulților cu privire la **complicațiile neurologice** nu pot fi extrapolate la copii, deoarece copiii se comportă diferit față de adulți.
- La copii au fost raportate diverse **complicații** din partea organelor și sistemelor, **sindromul inflamator multisistemic** sau o prezentare asemănătoare bolii Kawasaki ca rezultat a **furtunei de citokine** [2].
- Sunt disponibile câteva analize sistematice la copiii cu complicații neurologice, precum convulsiile și encefalopatia [3].

1. Balasubramanian S, Rao NM, Goenka A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children—what we know so far and what we do not. Indian Pediatr 2020;57:435–42.
2. Ebina-Shibuya R, Namkoong H, Shibuya Y, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) with COVID-19: insights from simultaneous familial Kawasaki Disease cases. Int J Infect Dis 2020;97:371–73.
3. McAbee GN, Broskol Y, Pavlakis S, et al. Encephalitis associated with COVID-19 infection in an 11-year-old child. Pediatr Neurol 2020;109:94.

Se așteaptă o creștere alarmantă a complicațiilor neurologice și neuropsihiatrice

- ... este posibil să nu știm încă ce daune pe termen lung poate provoca SARS-CoV-2 [Ross Paterson, et al, 2020].
- "Sunt necesare cercetări cuprinzătoare, aprofundate și colectarea de date la nivel mondial, pentru a evalua întregul spectru al complicațiilor neurologice și psihiatrice.
- Este important raportarea acestor complicații, ceea ce va permite o evaluare rațională și acordarea tratamentelor efective." [Owen A, 2020].

Există tot mai multe dovezi precum că SARS-CoV-2 afectează SNC

Rezultând simptome neurologice, cum ar fi:

La mai mult de 1/3 din persoanele cu COVID-19:



☐ pierderea mirosului și a gustului,

☐ dureri de cap și oboseală,

☐ greață și vărsături,

La fel, au fost raportate:



☐ boli cerebrovasculare acute,

☐ afectarea conștienței,

☐ encefalopatii, etc.

1. Jenny Meinhardt, Josefine Radke, Frank L. Heppner, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. [Nature Neuroscience](#). Published: 30 November 2020.

Noul coronavirus SARS-CoV-2 și SNC



A treia categorie – tulburări neurologice
co-morbide preexistente la copii.

Specifice

Edem cerebral
Convulsii, SE
Meningită
Encefalita cu edem
cerebral malign
Cerebelită acută
AVC ischemic și hemoragic
Encefalopatie acută
necrozantă
Encefalomielită acută
diseminată (ADEM)
Sindromul Guillain Barre

Prima categorie

(implică SN în mod direct)

Cefalee
Mialgii
Anosmie și ageuzie
Tulburari cognitive
Tulburări de memorie
De comportament
Tulburari psihiatrice
Sincope
Neuralgie occipitală
Etc.

A doua categorie

(cu implicare sistemică)

Nespecifice

AFINITATE



Veterinary Quarterly

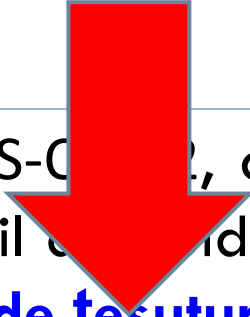
Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

ISSN: 0165-2176 (Print) 1875-5941 (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/tveq20>

Emerging novel coronavirus (2019-nCoV)—current scenario, evolutionary perspective based on genome analysis and recent developments

Yashpal Singh Malik, Shubhankar Sircar, Sudipta Bhat, Khan Sharun, Kuldeep Dhama, Maryam Dadar, Ruchi Tiwari & Wanpen Chaicumpa

- SARS-CoV-2 a fost numit astfel datorită legăturii sale genetice strânse cu virusul SARS.
- **«Proteinele spike»** SARS [Imai și colab. 2010] și SARS-CoV-2 [Lu și colab. 2020] – **receptorul enzimei de conversie a angiotensinei de tip 2** (ACE-2) – dictează **tropismul virusului** față de țesuturi.



Agentul patogen - SARS-CoV-2, asociat genetic cu SARS-CoV-1, responsabil de pandemia precedentă, **afinitate crescută față de țesuturile umane**

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13365-020-00840-5>

Răspândirea receptorului ACE-2

- ACE-2 este răspândit pe larg în organismul uman: [Hamming și colab. 2004].

plămâni

mucoasa bucală și nazală

măduva osoasă și splină

piele

inimă

artere

rinichi

țesut adipos

sistem de reproducere

creier

Este exprimat în celulele endoteliale ale creierului,
predominant în nucleii talamici, cerebel și
nucleii inferiori subcorticali, în centrul
cardiorespirator din bulbul rahidian, astfel
neuroinvazia poate afecta controlul
acestor funcții vitale
[Allen și colab. 2009].

- Există risc crescut de vasculită virală.
- Risc de AVC pentru bolile cerebrovasculare arteriale, cât și pentru cele venoase (3-8%) [Mao și colab., 2020, (Bhatraju și colab., 2020)].

SARS-CoV-2 afectează și SNC

- Studii recente au descris prezența ARN-ului viral în creier și LCR [1].
- A lipsit însă dovada unei infecții autentice cu SARS-CoV-2 în SNC [2, 3].
- Prin urmare, a lipsit o analiză sistematică prin autopsia creierului și a țesuturilor periferice, menită să înțeleagă calea de intrare și distribuție a SARS-CoV-2 în SNC [4].

1. Jenny Meinhardt, Josefine Radke, Frank L. Heppner. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. [Nature Neuroscience](#). Published: 30 November 2020.

2. Puellès, V. G. et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400> (2020).

3. Moriguchi, T. et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-coronavirus-2. *Int. J. Infect. Dis.* 94, 55–58 (2020).

4. Otero, J. J. Neuropathologists play a key role in establishing the extent of COVID-19 in human patients. *Free Neuropathology* <https://doi.org/10.17879/FREENEUROPATHOLOGY-2020-2736> (2020).

A fost demonstrată prezența ARN și a proteinelor SARS-CoV-2 în regiuni anatomice distincte

Proteina SARS-CoV a fost cea mai abundentă în mucoasa olfactivă (analiza imunohistochimică)

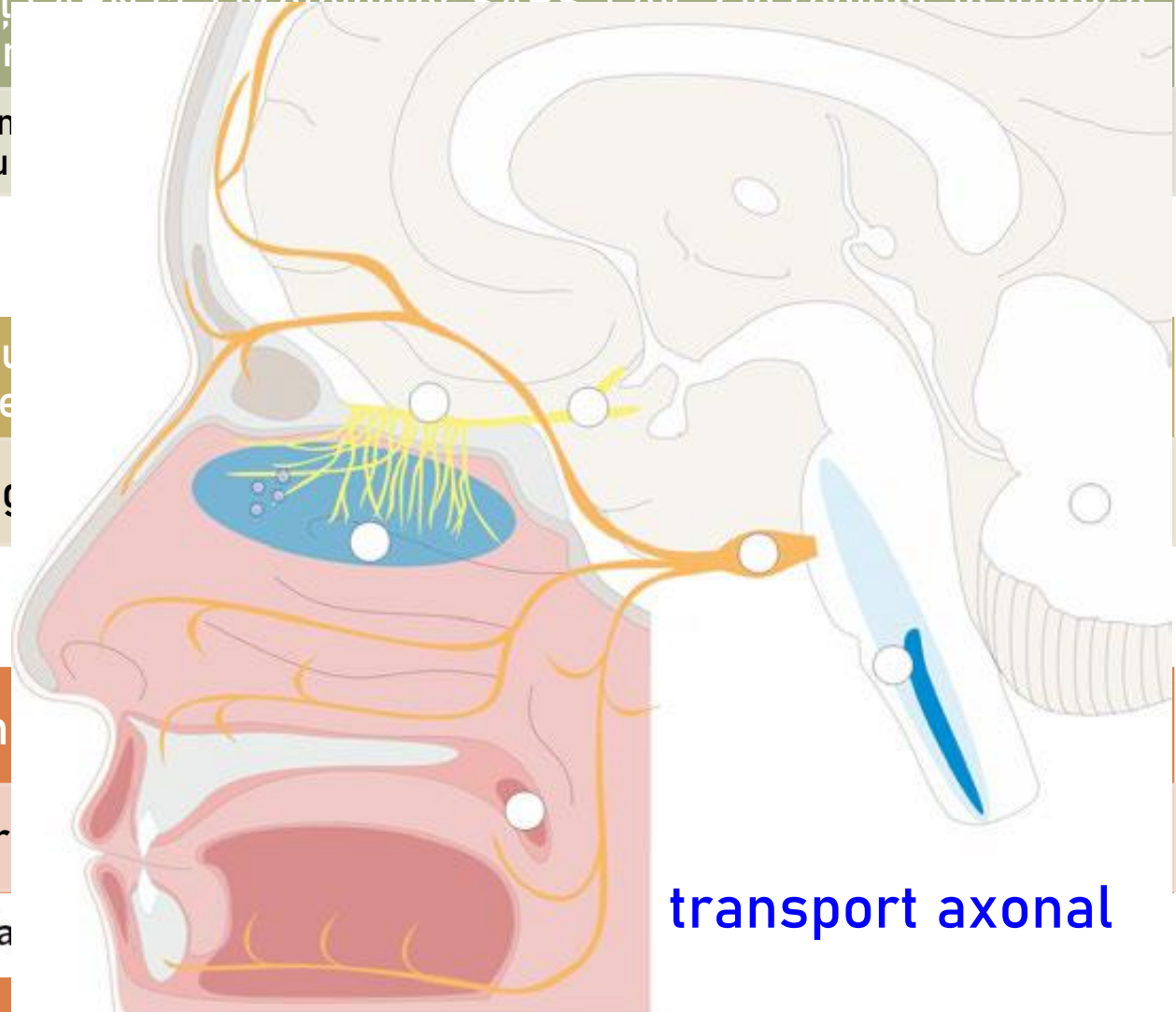
SARS-CoV-2 urmează structura nervilor olfactivi

În medula oblongă

Determină microtromboza cerebrală

Microtromboza cerebrală

Victor Max Corman^{ID}⁸, Helena Rasmussen



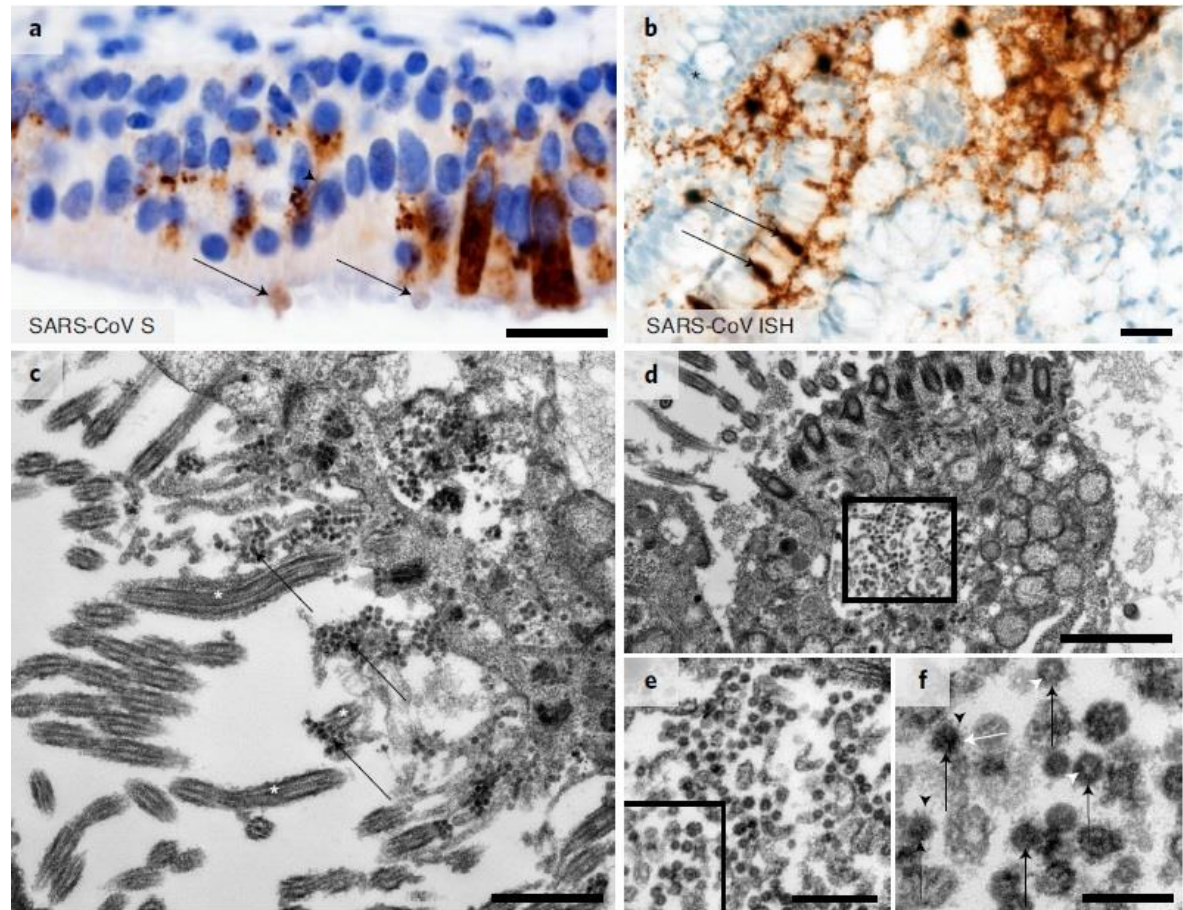
SARS-CoV-2 (neurotropism față de celulele olfactive și nervoase)

Tehnici imunohistochimice (ARN și proteine virale în celulele epiteliale olfactive)

Celulele care
adăpostesc virusul

**Proteina SARS-CoV S
în citoplasma celulelor
endoteliale**

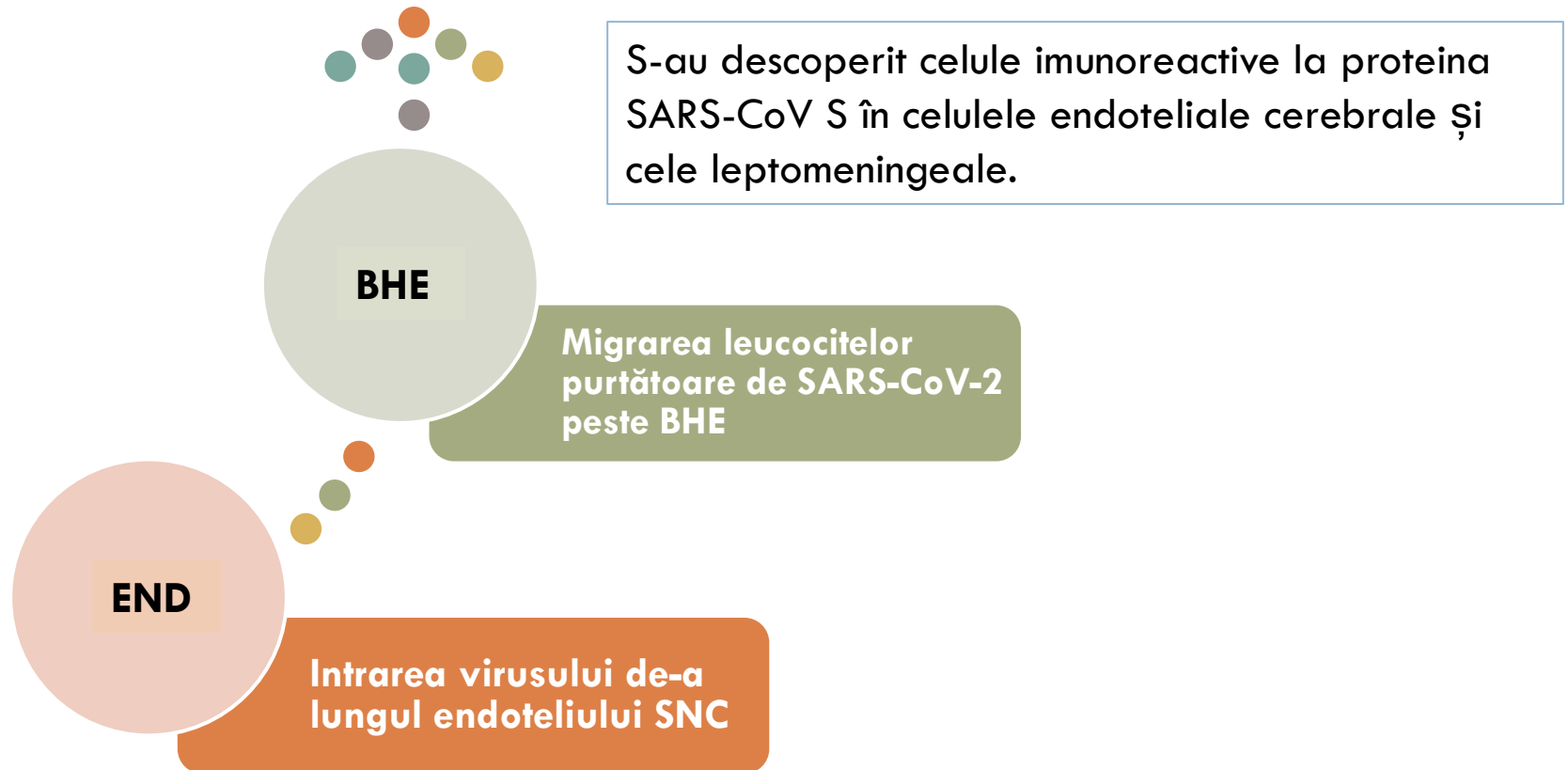
Răspuns imun înăscut
corelat cu LCR, unde s-
au constatat niveluri
crescute a mediatorilor
inflamatorii



I. Jenny Meinhardt, Josefine Radke, Frank L. Heppner. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. [Nature Neuroscience](#). Published: 30 November 2020.

Alte mecanisme sau căi de intrare virală în SNC

- Pot exista alte mecanisme sau căi de intrare virală în SNC, posibil în combinație cu transportul axonal.



Tulburările neurologice – SARS-CoV-2



Afectează aproape fiecare parte a neuraxisului

- SNC și periferic

Substanța albă subcorticală, corpul calos, nucleii bazali, trunchiul cerebral, etc.

- tulburările neurologice la copii pot apărea în absența simptomelor respiratorii

Mecanisme implicate în afectarea sistemului nervos în SARS-CoV-2

(1)

invazia virală directă (inflamație) în țesutul nervos (cefalee, mialgii, meningită, encefalită, etc.)

(2)

rezultatul complicațiilor **metabolice** și **sistemice** datorate stărilor critice (AVC, Encefalopatia)

(3)

mecanisme **autoimune** post-virale (ADEM, GBS)

Table 3 Thirty-nine people with new-onset neurologic events

Type of event	Neurologic events		N	Timing of the events (days from the initial symptoms)	Patient no.
Critical (n = 32)	Conscious disturbance (n = 25)	Delirium ^a	7	Mean 12 (range, 4–23)	
		Drowsiness/stupor/coma	14	Mean 12 (range, 1–24)	
		Syncope	3	2, 22, and 27	
		TBI	1	1	
	Stroke ^a (n = 10)	Early onset	2	1 and 6	6, 7
		Late onset	8	Mean 31 (range, 18–48)	1–5, 8–10
Noncritical (n = 7)	Muscle cramp	2		8 and 16	
	Unexplained headache	2		14 and 19	
	Occipital neuralgia	1		1	11
	Functional? tic/tremor	2		8 and 41	

Abbreviation: TBI = traumatic brain injury.

^a Three had delirium and stroke (patients 2, 6, and 7).

Metaanaliză

Oxford University Press

Oxford University Press
Public Health Emergency Collection

Public Health Emergency COVID-19 Initiative

J Trop Pediatr. 2020 Sep 10 : fmaa070.

Published online 2020 Sep 10. doi: [10.1093/tropej/fmaa070](https://doi.org/10.1093/tropej/fmaa070)

PMCID: PMC7499728

PMID: [32910826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32910826/)

Neurological Complications of SARS-CoV-2 Infection in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis

[Prateek Kumar Panda](#), MD, DM,^{f1} [Indar Kumar Sharawat](#), MD, DM,^{f1} [Pragnya Panda](#), MD,^{f2}

- Au fost căutate complicații neurologice la copii, prin utilizarea a șase baze de date electronice diferite (MEDLINE, EMBASE, Web of Science, CENTRAL, medRxiv și bioRxiv).
- Studii / serii de cazuri care au raportat manifestări neurologice ale COVID-19 la pacienți cu vârstă ≤ 18 ani, precum și rapoarte de caz.
- Din **21 de studii analizate**, 14 – au descris prevalența **manifestărilor neurologice nespecifice**, iar restul – complicațiile neurologice **specifice**.

Metaanaliză

□ **Din totalul de 3707 pacienți –**

- 623 (16,7%) – manifestări neurologice nespecifice / specifice;
- 581 (15,6%) – manifestări neurologice nespecifice (oboseală, cefalee, mialgie)
- 42 de copii (1,0%) – manifestări neurologice specifice (convulsii, encefalopatie, semne meningeale, afectare de nervi cranieni, modificări ale vederii).

Manifestările neurologice specifice precum convulsiile, encefalopatia și sindromul meningeal – mai frecvente la copiii cu cazuri severe și cu boli neurologice (9,0%).

□ **Din 3260 de pacienți, participanți la 14 studii –**

- 444 – manifestări neurologice nespecifice.
- Din 7 studii – 5 rapoarte de caz – caracteristici neurologice specifice cu simptome severe de COVID-19.

Rezultate

Frequency of neurological symptoms in children with SARS-CoV-2 infection

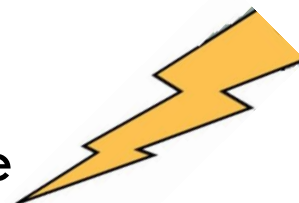
Symptoms	Number of studies/case reports (number of participants)	Predominant type of cases included	Number of patients with symptoms	Pooled estimates % (95% CI)	Heterogeneity (I^2 %)	<i>p</i> -Value for I^2
Fatigue/myalgia	11 (3129)	Mild	449	14.3 (13.1–15.6)	35	0.006
Headache	8 (3036)	Mild	114	3.7 (3.1–4.4)	31	0.01
Seizure	7 (380)	Severe	12	3.1 (1.8–5.4)	27	0.02
Encephalopathy	5 (198)	Severe	25	12.6 (8.7–17.9)	59	0.001

Mialgia / miozită

SARS-CoV-2

**35-
50%**

**Durerea
musculară** (se
menține **timp
îndelungat** - luni)



Important!!! -monitorizarea
enzimelor renale

Rabdomioliza – o
complicație târzie, duce
la **insuficiență renală**
(pericol pentru viață) [Jin
și Tong 2020]

**Însoțite de
creșterea
enzimelor
musculare,
25 (OH)**

[Xu și colab., 2020a; Huang și colab., 2020; Ding și colab., 2020; Li și colab., 2020]

Anosmia și ageuzia

SARS-CoV-2

**Deteriorarea
epiteliului olfactiv**

Pierderea
mirosului, **30%**
și **66%** [Hopkins și
Kumar 2020]

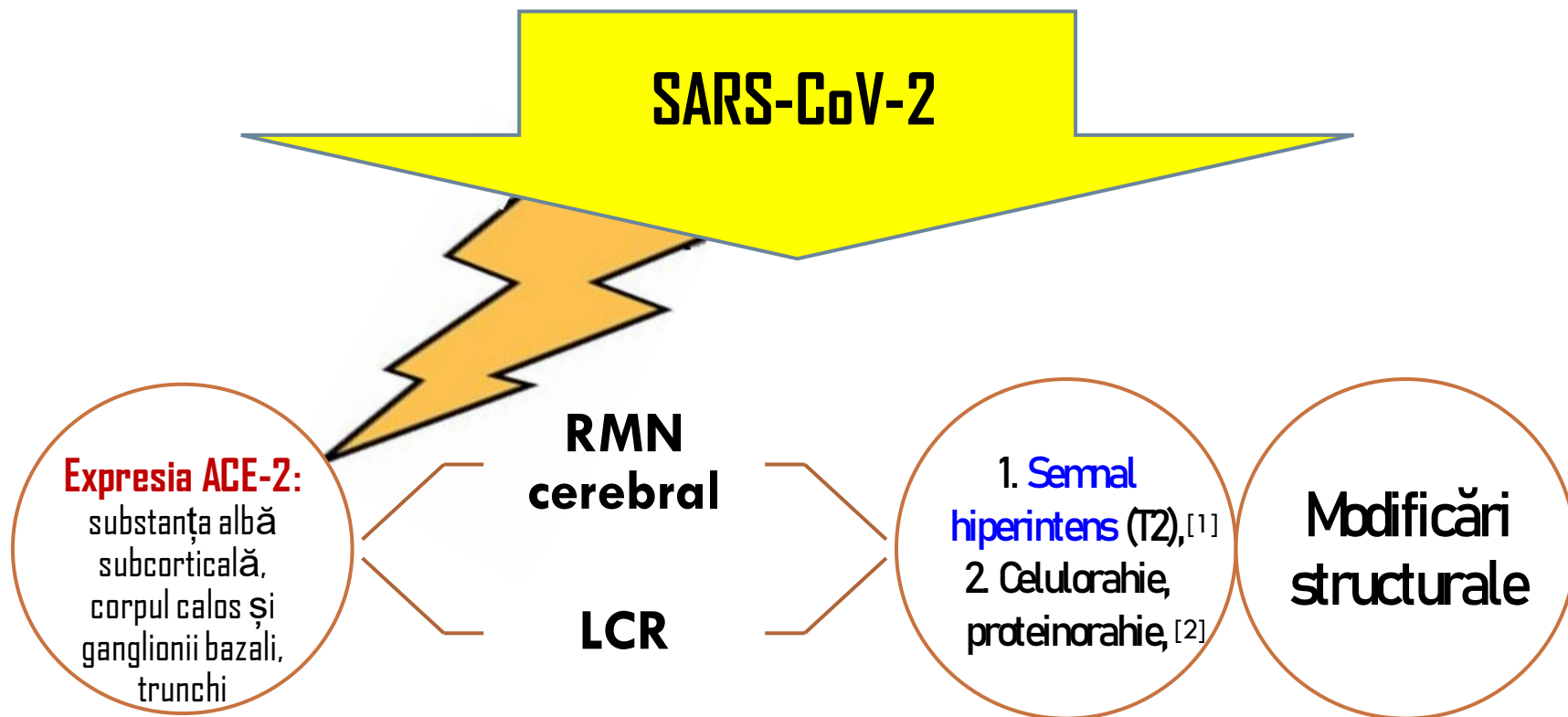
Adesea însoțită
de **pierderea
gustului** [Guan și colab.
2020; Zhou și colab. 2020]

În infecții ușoare
– **singurul semn**

Neuroinviaza SARS-CoV-2

- Sunt oferite dovezi că virusul intră prin mucoasa transmucozală din structurile nervoase regionale.
- Urmează transportul de-a lungul tractului olfactiv al SNC, explicând astfel unele dintre simptomele neurologice bine documentate din COVID-19, inclusiv modificări ale mirosului și percepției gustului.

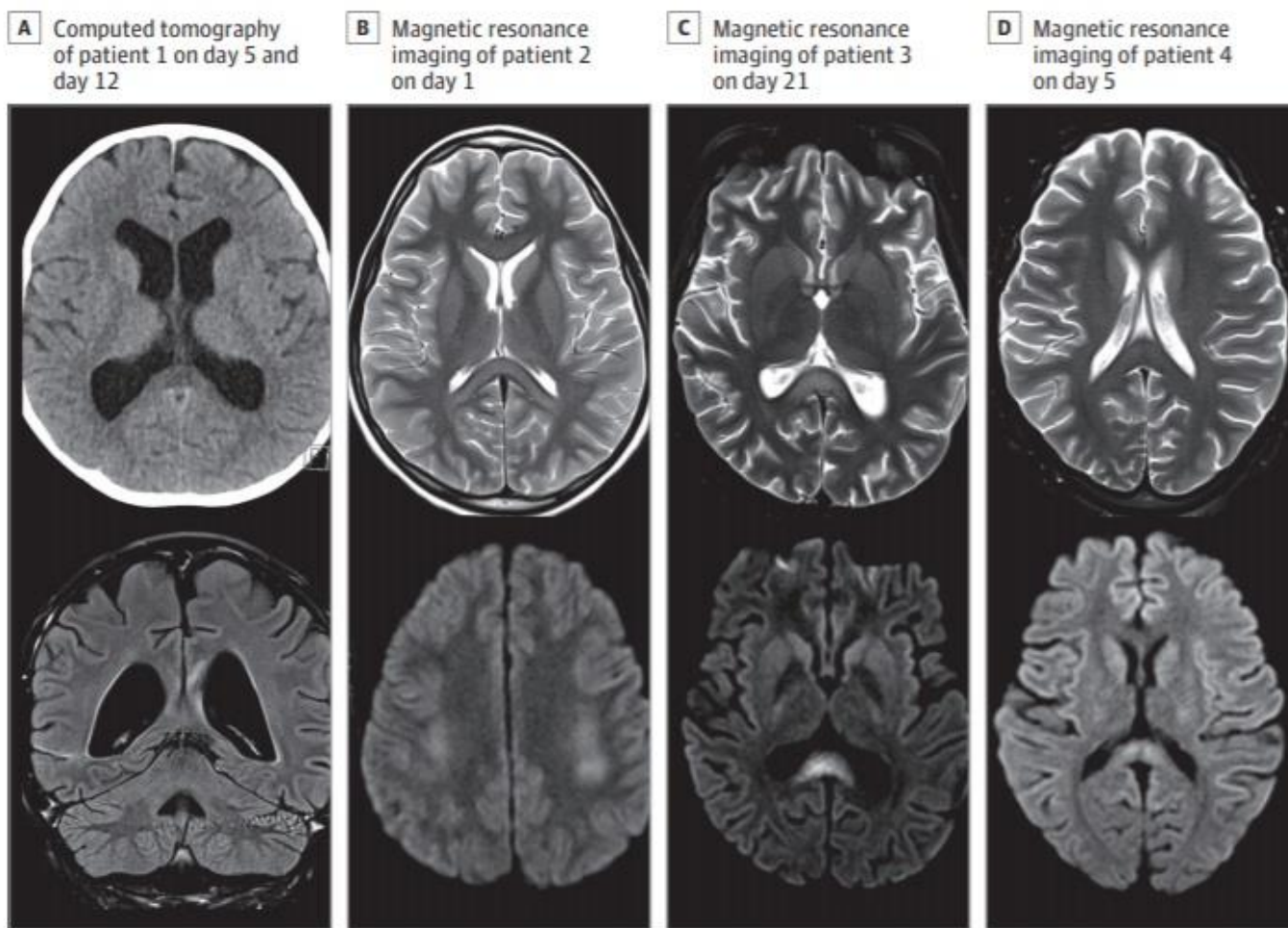
Meningita / encefalita



Există rapoarte despre detectarea SARS-CoV-2 în LCR al copiilor cu simptome de meningită [2].

1. [Arabi et al.]
2. [Maikl, 2020]

Figure. Neuroimaging Findings in Association With Coronavirus Disease 2019 in Children



A, Computed tomography image of patient 1 on day 5 (top), during intensive care admission, showing hypodensity of the splenium of the corpus callosum (SCC). Coronal fluid-attenuated inversion recovery performed on day 12 (bottom) shows resolution of the changes previously seen on computed tomography, with persistent signal changes in the genu and SCC without restricted diffusion (not shown). B, Axial T2 magnetic resonance image of patient 2 on day 1, showing signal changes of the genu and SCC (top) and bilateral centrum semiovale with restricted diffusion (bottom). Repeated

imaging on day 6 (not shown) demonstrated resolution of the restricted diffusion, with minimal signal changes remaining on T2-weighted imaging. C, Axial T2 magnetic resonance imaging of patient 3 on day 21, showing hyperintensities (top) with restricted diffusion (bottom) in the SCC and bilateral centrum semiovale (not shown). D, Axial T2 magnetic resonance imaging of patient 4 on day 5 (top), showing signal change in the SCC with mild restricted diffusion (bottom).

Encefalita

Caz raportat la o **fetiță de 15 ani** (a decedat).

SARS-CoV-2

Tuse, febră și **stare mentală modificată**

[Poyuiadji și colab., 2020]

Encefalopatie
acută
necrozantă

**Leziune hemoragică
dimensională**

RMN

Talamus, lobii
temporali mediali,
regiunile subcorticale
[Poyuiadji și colab., 2020].

Complicații metabolice

- Complicațiile neurologice pot rezulta și din **insuficiența cardiorespiratorie generalizată** asociată cu **tulburările metabolice**.
- Tulburările neurologice **severe**, frecvente la pacienții critici, **inclusiv**: AVC (3-8%), afectarea conștienței (7,5%), leziuni musculare (10,7%) [Mao și colab., 2020].

COVID-19 poate provoca complicații neurologice grave, inclusiv inflamația structurilor creierului, psihoză și delir (Agerpres).

Mai multe procese fiziopatologice pot fi responsabile de riscul crescut pentru AVC în COVID-19.

- **Sindromul de hipercoagulabilitate** (ca și în cazul SARS [Tsai și colab. 2005], poate complica COVID-19. **Markerii de coagulare** pot crește în timpul infecției [Zhou și colab., 2020], - **sindromul de coagulare intravasculară diseminată** [Tang și colab., 2020]. Au fost raportate cazuri la copii de AVC.
- **Miocardita virală**, de asemenea, crește riscul de AVC [Madjid și colab., 2020]. A fost raportat un caz de AVC la un copil de 9 luni cu miocardită pe fondal de **SARS-CoV-2**.

AVC a apărut la un procent mic de pacienți fiind rezultatul **mai multor mecanisme fiziopatologice majore** (au fost raportate cazuri la copii).

They found that the proportion of COVID-19 patients with stroke (1.8%, 95% CI 0.9-3.7%) and in-hospital mortality (34.4%, 95% CI 27.2-42.4%) was high.

Neurology.org Journals ▾ Specialty Sites ▾ Collections ▾ Podcast CME About ▾ Authors ▾

search Advanced Search

Subscribe My Alerts Log In

Neurology® The most widely read and highly cited peer-reviewed neurology journal

Home Latest Articles Current Issue Past Issues Residents & Fellows

SHARE September 15, 2020 ARTICLE

Stroke Risk, phenotypes, and death in COVID-19: Systematic review and newly reported cases

Sebastian Fridman, Maria Bres Bullrich, Amado Jimenez-Ruiz, Pablo Costantini, Palak Shah, Caroline Just, Daniel Vela-Duarte, Italo Linfante, Athena Sharifi-Razavi, Narges Karimi, Rodrigo Bagur, Derek B. Debicki, Teneille E. Gofton, David A. Steven, Luciano A. Sposato

First published September 15, 2020, DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010851>

Scop: Riscul de AVC, fenotipurile clinice și rezultatele la populația cu COVID-19

Studiu de metaanaliză

La pacienții cu COVID-19 cu **AVC** s-a înregistrat o mortalitate ridicată (34,4%).

Ocluzia vaselor mari – de 2 ori mai frecventă (46,9%) decât s-a raportat anterior, la toate grupele de vârstă, inclusiv la copii (și în absența comorbidităților).

AVC este relativ frecvent în rândul pacienților cu COVID-19 și are consecințe devastatoare la toate vârstele. **Comorbiditățile și severitatea simptomelor respiratorii** a fost asociată cu un risc extrem de ridicat de mortalitate.

10 studii care au raportat frecvența AVC în rândul pacienților cu COVID-19, combinate cu o serie de studii nepublicate din Canada

<https://n.neurology.org/content/early/2020/09/15/WNL.00000000000010851>

<https://www.eanpages.org/2020/10/01/stroke-risk-phenotypes-and-death-in-covid-19-systematic-review-and-newly-reported-cases/>

Sindromul inflamator multisistemic

- În mass-media a apărut un avertisment privind sănătatea cu privire la "**sindromul inflamator multisistemic pediatric**" potențial asociat cu COVID-19.
- Începând cu 18 mai 2020, în New York erau 145 de cazuri suspectate de acest sindrom.
- Deși boala a fost descrisă ca având componente de Șoc și similitudini cu boala Kawasaki, manifestările neurologice asociate nu au fost descrise (<https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19- Pediatric Multisystem- % 20 inflamator% 20 sindrom -20200501.pdf>).
- Au existat mai mulți copii cu această boală și cu complicații neurologice grave.

Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E (2020) COVID-19-related stroke [published online ahead of print, 2020]. Transl Stroke Res 1-4. doi:<https://doi.org/10.1007/s12975-020-00818-9>

- Pe măsură ce pandemia COVID-19 a progresat în întreaga lume, s-a raportat coagulopatie care duce la infarct cerebral ca urmare a infecției virale.
- „Coagulopatia indusă de sepsis” a fost propusă deoarece virusul se leagă de enzima de conversie a angiotensinei 2 (ACE2) pe celulele endoteliale și musculare netede din creier.
- Puține au fost elucidate cu privire la mecanismul afectării organelor țintă în sindromul inflamator pe care îl vedem acum la copii.
- Cazurile copiilor evidențiază necesitatea unor cercetări suplimentare asupra manifestărilor de **hipercoagulabilitate** a acestui sindrom.
- În timp ce continuăm să aflăm mai multe, eforturile de identificare a copiilor cu complicații neurologice pot permite intervenții medicale și chirurgicale direcționate pentru a îmbunătăți rezultatele.

Encefalopatia COVID-19

- Encefalopatia severă poate apare la pacienții COVID-19 cu pneumonie [Filatov și colab., 2020], poate fi explicată prin tulburări metabolice concomitente asociate cu cascada de citokine.
- CT – zone de encefalomalacie în lobii temporali (stâng sau drept, caz întâlnit la o fetiță de 8 ani, evoluție spre epilepsie severă).
- EEG – traseu lent, activitate difuză și focală cu unde puternic definite în lobul temporal stâng.
- LCR - 4/6 leucocite cu o ușoară creștere a proteinelor și glucoza normală [Filatov și colab., 2020].
- Pacienții cu encefalopatie cauzată de infecții extinse și afecțiuni comorbide sunt susceptibili de a avea cele mai frecvente complicații neurologice [Filatov și colab., 2020].

COVID-19–associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features

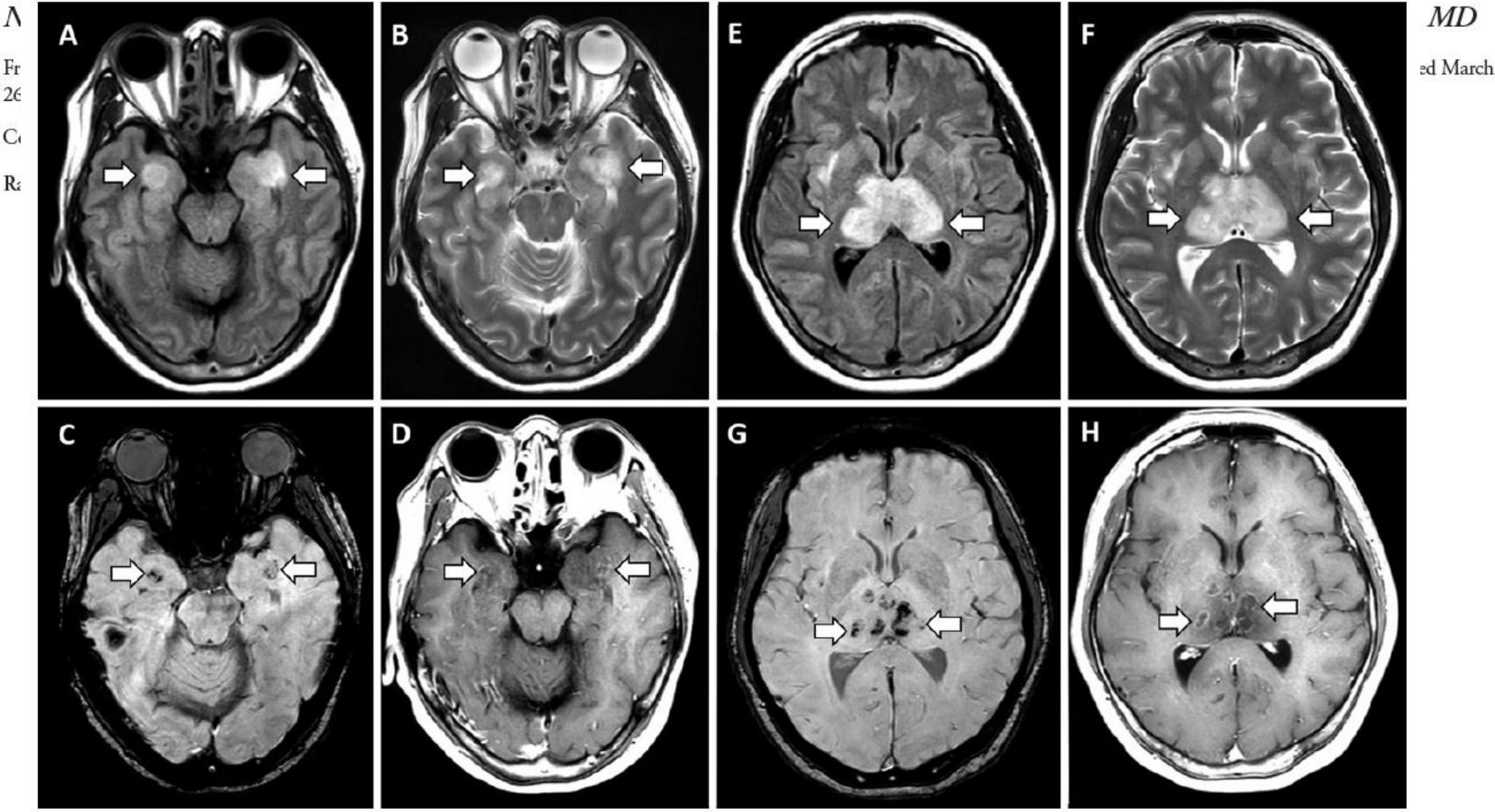
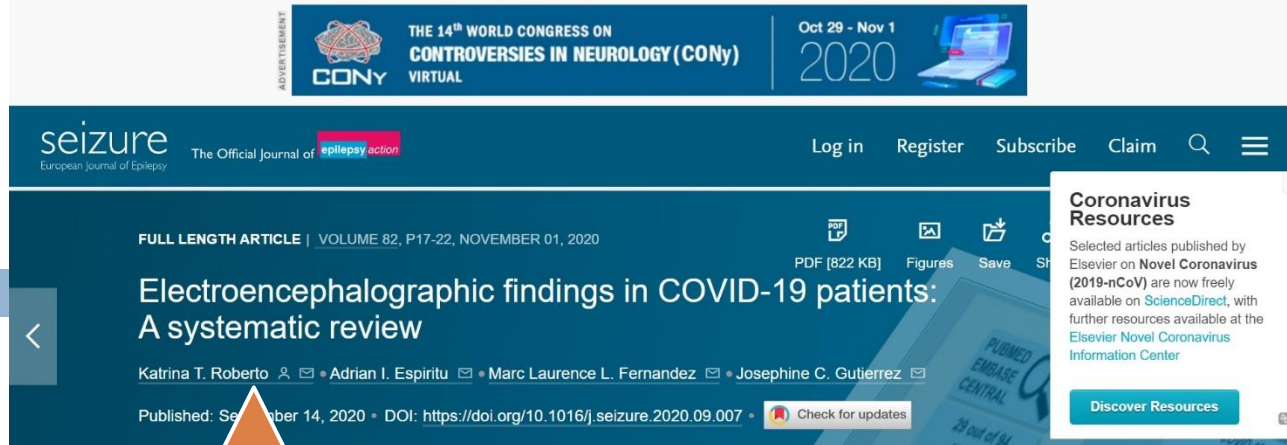


Figure 2: A, B, E, F, T2-weighted fluid-attenuated inversion recovery MRI scans demonstrate hyperintensity within the bilateral medial temporal lobes and thalami (arrows), with evidence of hemorrhage indicated by, C, G, hypointense signal (arrows) on susceptibility-weighted images and, D, H, rim enhancement (arrows) on contrast material-enhanced images.

- Dintre cei 27 copii cu sindrom inflamator multisistemic pediatric COVID-19:
 - 4 pacienți (14,8%) erau anterior sănătoși și prezentau simptome neurologice cu debut nou (encefalopatie, cefalee, afectare de trunchi cerebral și semne cerebeloase, slăbiciune musculară și reflexe reduse), testați pozitiv pentru SARS-CoV-2.
 - RMN – modificări ale semnalului spleniului (4 pacienți).
 - La 2 pacienți, LCR – fără dovezi de infecție (inclusiv rezultatele negative ale reacției în lanț a polimerazei SARS-CoV-2) și rezultatele negative ale testului pe bandă oligoclonală.
 - EEG - exces ușor de activitate lentă.
 - EMG - modificări miopatice și neuropatice ușoare.
 - Copiii cu COVID-19 au prezentat noi simptome neurologice în absența simptomelor respiratorii.
 - În concluzie – sunt necesare cercetări suplimentare pentru a evalua asocierea simptomelor neurologice cu modificările mediate imun în rândul copiilor cu COVID-19.

[<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2767979>]

Rezultatele EEG la pacienții
diagnosticați cu infecție
COVID-19 (printr-o revizuire
sistematică a articolelor publicate)



Trebuie efectuate cercetări
suplimentare privind
relația descoperirilor EEG
cu starea clinică,
prognosticul pe termen
scurt sau lung al
pacienților cu COVID-19

29 de articole relevante. **EEG** la 177 de
pacienți cu COVID-19, cu rapoarte
descriptive

Cea mai frecventă indicație pentru EEG –
starea mentală modificată inexplicabilă

Au fost observate: tulburări ale activității de fond
(**încetinirea generalizată și focală, anomalii
epileptiforme și descărcări ritmice sau periodice**)

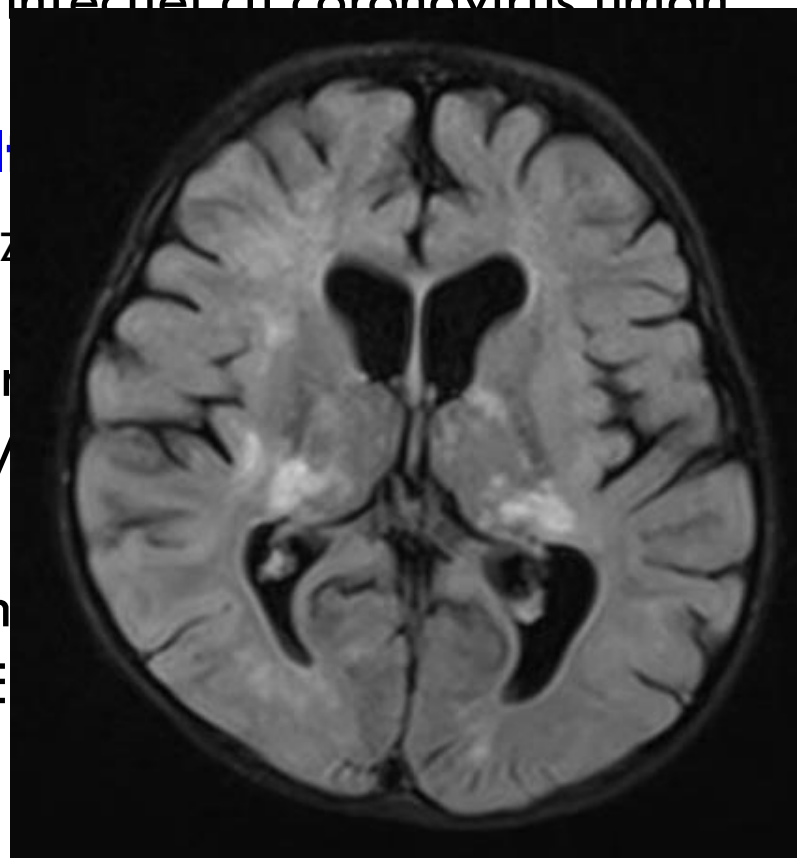
Nu au existat rezultate EEG
specifice infecției cu COVID-19

Răspuns autoimun al sistemul nervos central sau periferic

- **Neuropatia periferică inflamatorie acută (AIDP) / sindromul Guillain-Barré**. Un copil de 5 ani a fost raportat cu dureri la nivelul membrelor inferioare, dificultate la mers, slăbiciune facială periferică și paralizie bulbară asociată cu HCoV-OC43 [Sharma și colab. 2019], (alte 2 cazuri: 11 și 15 ani (varianta acută de neuropatie motorie axonală), ambii răspunzând favorabil imunoglobulinei intravenoase.
- De asemenea, apar rapoarte de **Mielită infecțioasă transversă asociată** cu SARS-CoV2 [Wang și colab. 2020], (expresia receptorului ACE-2 pe membranele neuronale ale măduvei spinării) [Zhao și colab. 2020].
- A fost raportat un băiat de 12 ani cu mielită transversă la nivel cervical (C3 – Th1), confirmată imagistic (Iulie, 2020).

Encefalomielita acută diseminată (ADEM)

- ADEM este o complicație rară a infecției cu coronavirus uman
- Până în prezent, există **mai multe** cazuri de ADEM asociate cu SARS-CoV-2 [Zhao și colab. 2020]
- A fost descris un băiat de 15 ani cu **o săptămână înainte** de ADEM
- Posibilitatea ADEM secundară în ca expresie a receptorului ACE2 ale creierului [Zhao și colab. 2020].



Copii cu tulburări neurologice preexistente - o preocupare majoră

- Pot **dezvolta simptome severe** ale COVID-19.
- Copiii cu **tulburări neuromusculare** prezintă un risc crescut de boală COVID-19 severă. Slăbiciunea musculară respiratorie, traheostomia, ventilația noninvazivă sau invazivă – **predispun la forma severă** de COVID-19.
- Odată cu dezvoltarea crizei COVID-19, când un număr covârșitor de pacienți au nevoie de servicii de terapie intensivă, copiii cu astfel de deficiențe neurologice ar putea să nu fie pe lista serviciilor prioritare de terapie intensivă.
- Un alt grup – copiii **tratați cu imunosupresoare** (encefalita autoimună, bolile demielinizante, cele paraneoplazice), care primesc steroizi sau imunomodulatori de mult timp, ar trebui să continue să ia medicamente conform recomandărilor.

Sindroamele neurologice asociate infecției COVID-19 au fost clasificate în felul următor:

Inflamator

- Meningită, encefalită
- Sindrom inflamator multisistemic pediatric

Cerebrovascular

- AVC ischemic, hemoragic sau trombotic
- Implicarea parenchimul cerebral

Stare mentală alterată

- Modificări de personalitate, comportament, cunoaștere sau conștiință

Metabolic

- O încărcare a SNC (encefalopatie)

Afectarea sistemului nervos periferic

- Implică rădăcinilor nervoase, nervilor periferici sau mușchi, etc.

Alte sindroame...

- Autoimun (ADEM, SGB)
- Neuroastenic prelungit, depresiv, etc.

Sindromul post-COVID-19

- Poate persista luni de zile după infecția acută și aproape **jumătate dintre pacienți** raportează o calitate a vieții redusă.
- Simptomele neurologice pot fi legate de **boala trombotică** micro și / sau macrovasculară, care pare să fie frecventă în boala COVID-19 severă.
- RMN cerebral la 3 luni după infecție a demonstrat **modificări micro-structurale** la 55% dintre pacienți.
- Pacienții care și-au revenit din șocul septic prezintă o tulburare imunitară prelungită (multe luni), cu citokine pro- și antiinflamatorii crescute, contribuie la sindromul post-COVID-19.

Concluzii



Medicii

- să raporteze simptomele neurologice retrospective și prospective ale COVID-19

Compl. neurol.
vor fi în creștere

- monitorizare constantă și recunoașterea timpurie a simptomelor

Cercetările
suplimentare

- îmbunătăți rezultatele

- Complicațiile neurologice sunt rare la copiii care suferă de COVID-19.
- Cu toate acestea, acești copii sunt expuși riscului de a dezvolta convulsii și encefalopatie, mai mult, cei care suferă de boli severe.

Opinii

- "Rămâne de văzut dacă vom vedea o epidemie pe scară largă asociată cu leziuni cerebrale - probabil o epidemie similară celei de encefalită letargică (aa. 1920 și 1930), în urma pandemiei de gripă din 1918" [Michael Zandi, 2020].
- "Sunt îngrijorat că acum avem un milion de oameni cu COVID-19. Și dacă într-un an vom avea 10 milioane de oameni recuperați, și aceste persoane pot avea deficiențe cognitive, acest lucru le va afecta capacitatea de a munci și de a-și desfășura activitățile zilnice" [Adrian Owen, 2020].

Cum văd copiii viața în timpul pandemiei?

COVID-19 este un test dificil pentru mulți, dar în primul rând - pentru persoanele care suferă dureros orice schimbări în viața lor - autism, paralizie cerebrală, etc.

Cum s-a schimbat
lumea din cauza
pandemiei?



Dinți ascuți, ochi înfricoșători, multe
mâini ...?

ÎMPREUNĂ VOM ÎNVINȚE CORONAVIRUSUL!



Caz clinic 1 (primul caz descris de encefalită)

- Băiat 11 ani, status epilepticus, anterior sănătos, LCR (eritrocite – 921, leucocite 16%, neutrofile – 8%, proteine crescute).
- Debut: slăbiciuni generale 2 zile, t° – $38,5^{\circ}$ C. CT – aspect normal, EEG - activitate intermitentă deltă în lobul frontal.
- [Test pozitiv COVID-19](#) (frotiu nazofaringean).
- Ameliorare – peste 1 săptămână.
- Diagnostic: [Encefalită virală COVID-19](#).
- Deoarece virusul se leagă de proteina receptorului ACE-2, prezentă în endoteliul vaselor cerebrale, este posibil și un proces vascular cu tulburări de coagulare și un AVC, deși acest lucru nu s-a întâmplat.

Caz clinic 2

Manifestări neurologice ale sindromului inflamator multisistemic la copii

- Băiețel de 5 ani, s-a îmbolnăvit acut cu febră, tuse, dureri abdominale (4 zile). [Test pozitiv pentru COVID-19](#); IL-6 – crescută.

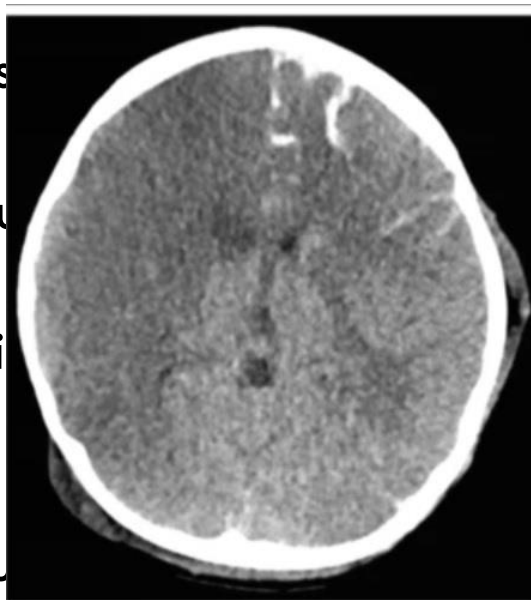
- La a 5-a zi – ins...

- Peste 5 zile – pu...

- CT cerebral – i...
subarahnoidală

- În continuare pu...
și mișcărilor (tr...

- Deces – peste 3...



Imagine CT axială (stânga) și coronară (dreapta) a creierului – infarct al emisferei drepte și hemoragie subarahnoidală

difuză în emisfera stângă.

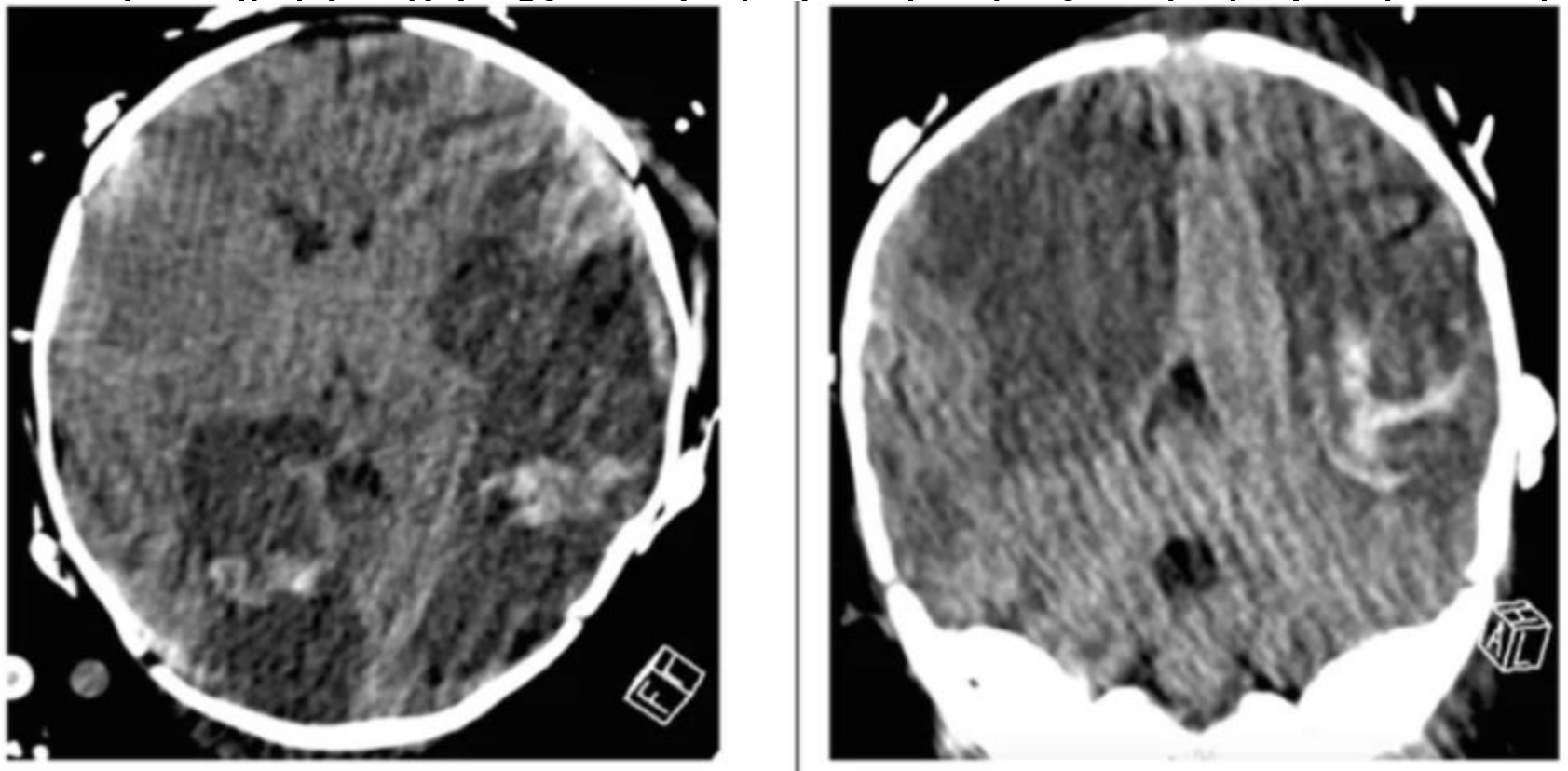
Caz clinic 3

Manifestări neurologice ale sindromului inflamator multisistemic la copii

- Fată de 15 ani, s-a îmbolnăvit acut cu febră, dureri abdominale. [Test negativ la COVID-19.](#)
- În paralel – modificarea comportamentului, tulburări de memorie (în progresie). LCR – fără modificări patologice.
- Peste 15 zile – cefalee pronunțată, febră până la 39°- 40° C.
- [Test pozitiv la COVID-19.](#)
- LCR (celulo-, proteinorahie moderată).
- Peste 5 zile – pupila dreaptă s-a fixat și s-a dilatat. În continuare pupila stângă s-a dilatat și s-a fixat, lipsa reflexelor și mișcărilor (trunchiul cerebral).
- CT cerebral – infarct al ACM stânga, ACP dreapta, edem cerebral, hemoragie subarahnoidală pe dreapta. Arii multiple de necroză a țesutului cerebral.
- Deces – peste 2 zile.

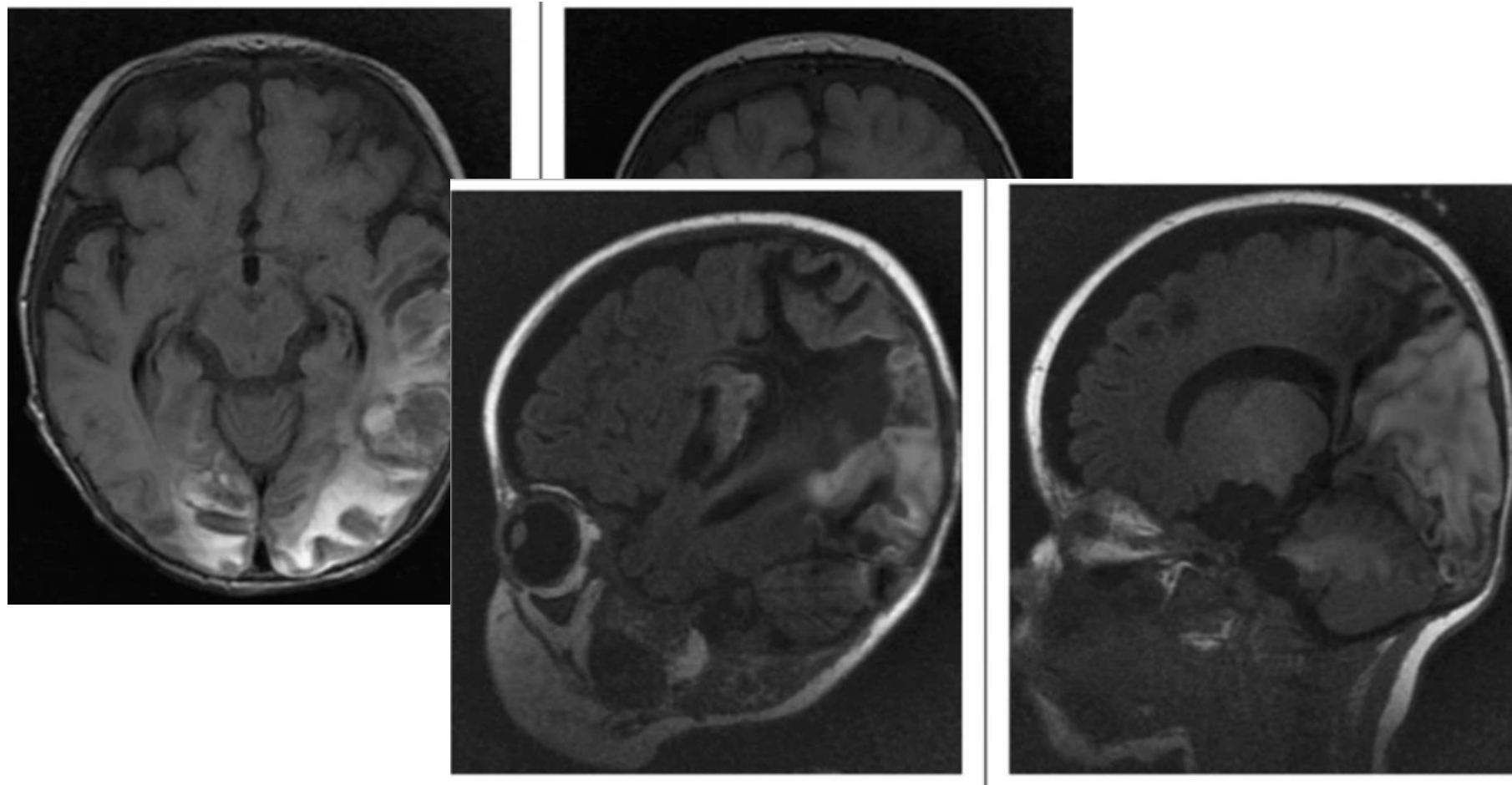
Caz clinic 4

- Copil cu – insuficiență respiratorie, pneumotorax bilateral, ulterior s-



Imagini CT axială (stânga) și coronară (dreapta) ale creierului, prezintă infarcte bilaterale în zonele MCA și PCA, cu transformare hemoragică.

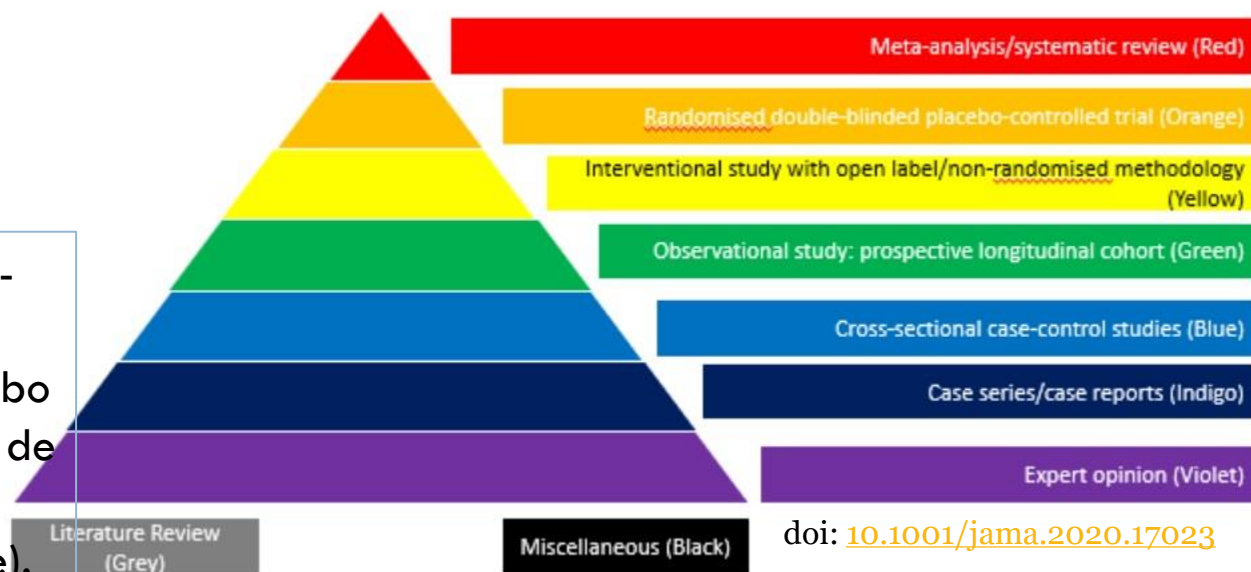
c) RMN cerebrală T2 axial (stânga) și T1 sagital - infarct hemoragic bilateral occipito-parietal, colecții subdurale bilaterale



[Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E (2020) COVID-19-related stroke [published online ahead of print, 2020]. Transl Stroke Res 1-4. doi:<https://doi.org/10.1007/s12975-020-00818-9>]

Meta-analiză prospectivă publicată recent în JAMA October 1, 2020

Administrarea de corticosteroizi în comparație cu îngrijirea obișnuită sau cu placebo și mortalitatea în mai puțin de 28 zile, în boală critică cu COVID-19 (în toate cauzele).



doi: [10.1001/jama.2020.17023](https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023)

- 7 studii randomizate – 1703 pacienți, 647 – au decedat.
- Mortalitatea în sub 28 de zile pentru toate cauzele a fost mai mică în rândul pacienților care au primit corticosteroizi în comparație cu cei care au primit îngrijire obișnuită sau placebo (sumar odds ratio, 0,66).
- În concluzie, administrarea corticosteroizilor sistemici la pacienții cu boală critică cu COVID-19 (a fost asociată cu o mortalitate mai mică de 28 de zile pentru toate cauzele), este mai eficientă comparativ cu îngrijirea obișnuită sau cu placebo.